

CTCGCTCCAAGTTGTGCAGCCCGGACCGCTCGGGGTGTGCAGCCGGCTCGCGAGGCCCTCCTGGGGCGGGCGCGGGCGGCTCGGG 90  
GGCCCCCTGAGCAGAAACAGGAAGAACAGGCTCGGTCCAGTGGACCCAGCTCCCTACCTCCTGTGCCAGCGGCTGGCTGTGGCA 180  
GGCCATTCCAGCGTCCCGACTGTGACCACTTGCTCAGTGTGCCTCTCACCTGCCCTCAGTTCCCTCTGGGGCGGATGGCGGGCGAG 270  
M A G R

Smol  
GCTCTCTGTTTCTGGCGGCATTTACGGCTGTGATTCTGCTGAGGAACCTCCCGGGTGAGCCCCGCTTCTCCGAGCCTGGCACC 360  
G S L V S W R A F H G C D S A E E L P R V S P R F L R A W H

Smol  
CCCCTCCCGTCTCAGCCAGGATGCCAAGAGCGCTGGGCCCCGGGACCCAGTGTATCACCAAATCCGAGCACACCCGCCCAAGCCAG 450  
P P P V S A R M P T R R W A P G T Q C I T K C E H T R P K P

StuI KpnI  
GGGAGCTGGCCTTCGCAAGGGCGACGTGGTCACCATCCTGGAGCGCTGGAGAACAAGAGCTGGTACCGGTC AAGCACCACACCACTG 540 SH 3  
G E L A F R K G D V V T I L E A C E N K S W Y R V K H H T S

PvuII  
GACAGGAGCGGCTGCTGGCAGCTGGGGCGCTGGGGAGCGGAGGCCCTCTCCGAGACCCCAAGCTCAGCCTCATGCCGTGGTTCCACG 630  
G Q E G L L A A G A L R E R E A L S A D P K L S L M P W F H

PvuII PstI  
GGAAGATCTCGGGCCAGGAGGCTGTCCAGCAGCTCCAGCCTCCGAGGATGGGCTGTTCTGGTGGCGGAGTCCGGCGCCACCCCGGG 720  
G K I S G Q E A V Q Q L O P P E D G L F L V R E S A R H P G SH 2

ClaI  
ACTACGTCCTGTGCGTGAGCTTTGGCCCGGAGCTCATCCACTACCGCGTCTGCACCGGACGGCCACCTCACAATCGATGAGGCCGTGT 810  
D Y V L C V S F G R D V I H Y R V L H R D G H L T I D E A V

TCTTCTGCAACCTCATGGACATGCTGGAGCATTACAGCAAGACAAGGGGCTATCTGCACCAAGCTGGTGAGACCAAGCGGAAACAG 900  
F F C N L M D M V E H Y S K D K G A I C T K L V R P K R K H

FIG.1A

PstI

GGACCAAGTCGCCGAGGAGCTGCCAGGCGGGCTGGTTACTGAACCTGCAGCATTTGACATTGGAGCACAGATCGGAGAGGGAG 990  
G T K S A E E E L A R A G W L L N L Q H L T L G A Q I G E G

PSTI

StuI

AGTTTGGAGCTGTCTGCAGGTGAGTACCTGGCGCAAAGGTGGCGTGAAGAATATCAAGTGTGATGTGACAGCCCAGGCCTTCTCG 1080  
E F G A V L Q G E Y L G Q K V A V K N I K C D V T A Q A F L TK

ACGAGACGGCGTCATGACCAAGATGCAACACGAGAACCTGGTGGCTCTCTCGCGGTGATCCTGCACCAGGGGCTGTACATTGTATCG 1170  
D E T A V M T K M Q H E N L V R L L G V I L H Q G L Y I V M

SmaI

PstI

ACCACGTGAGCAAGGCAACCTGGTGAACCTTCTGCGGACCGGGCTCGAGCCCTCGTGAACACCGCTCAGCTCCTGCAGTTTCTCTCG 1260  
E H V S K G N L V N F L R T R G R A L V N T A Q L L Q F S L

HinDIII

ACGTGGCGAGGGCATGGAGTACCTGGAGAGCAAGAAGCTGTGCACCGGACCTGGCGCGCGCAACATCCTGGTCTCAGAGGACCTGG 1350  
H V A E G M E Y L E S K K L V H R D L A A R N I L V S E D L

TGCCAAGGTCAGCGACTTTGGCCTGGCCAAAGCCGAGCGGAAGGGGTAGACTCAAGCCGGCTGCCCGTCAAGTGCAGCGCGCGGAGG 1440  
V A K Y S D F G L A K A E R K G I D S S R L P V K W T A P E

NdeI

CTCTCAAACACGGGAAGTTCACCAGCAAGTCCGATGTCTGGAGTTTGGCGTGTCTCTGGAGGTCTTCTCATATGGACGGGCTCCGT 1530  
A L K H G K F T S K S D V W S F G V L L W E V F S Y G R A P

KpnI

ACCCTAAATGTCACTGAAAGAGGTGTGGAGGCGGTGGAGAAGGGTACCGCATGAACCCCGAGGGCTGTCCAGGCCCCGTGCAAG 1620  
Y P K M S L K E V S E A V E K G Y R M E P P E G C P G P V H

PvuII

SmaI

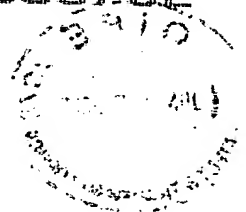
TCCTCATGAGCAGCTGCTGGAGGCAGAGCCCGCCCGCCGACCCCTTCCGAAACTGGCCGAGAAGCTGGCCCGGAGCTACCGAGTG 1710  
Y L M S S C W E A E P A R R P P F R K L A E K L A R E L R S

MATK

FIG.1B

Title: NOVEL  
MEGAKARYOCYTIC PROTEIN  
TYROSINE KINASES  
Inventor(s): Axel ULLRICH et al.  
Appl. No.: 09/977,261

09/977,261 .060702



CAGGTGCCCCAGCCTCGTCTCAGGGCAGGACGCCGACGGCTCCACCTGCCCCGAAGCCAGGAGCCCTGACCCACCCGGTGGGGCCCT 1800  
A G A P A S V S G Q D A D G S T S P R S Q E P  
TGGCCCCAGAGACCGAGAGAGTGCAGAGTGGCGGTGGGGGCACTGACCAGGCCCAAGGAGGTCCAGGGGGCAAGTCATCCTCCTGG 1890  
TGGCCACAGCAGGGGCTGGCCACGTACGGGGCTCTGGGGGGCCGTGGACACCCAGACCTCCGAAGGATGATGCCCCGATAAAGACGG 1980  
ATTCTAAGGACTCTAAAAAA 2000

FIG.1C

CCGCTTTTTCCTTAGAGCTTGAGAGTCAAAG AGGACCCACATGTATACTTCGGCTCTAGCCAGT AGGATGATAATATGGATACA 90  
M D T

AAATCTATTCTAGAAGAACTTCTTCTCAAAAGATCACAGCAAAAGAAGAAATGTACCAAATAATTACAAAGAACCGCTTTTGTGTTG 180  
K S I L E E L L L K R S Q Q K K K M S P N N Y K E R L F V L

ACCAAAACAAACCTTTCTACTATGAATATGACAAATGAAAAGCGGCAGCAGAAAAGGATCCATTGAAATTAAGAAAATCAGATGTGTG 270  
T K T N L S Y Y E Y D K M K R G S R K G S I E I K K I R C V

GAGAAAGTAAATCTCGAGGAGCAGACCGCTGTAGAGAGACAGTACCCATTTGAGATTGTCTATAAGATCGGCTTCTCTATGTCTATGCA 360  
E K V N L E E Q T P V E R Q Y P F Q I V Y K D G L L Y V Y A PH

TCAATGAAGAGACCGAAGTCAGTGGTTGAAAGCATTACAAAAGAGATAAGCGGTAACCCCCACCTGCTGGTCAAGTACCATAGTGGG 450  
S N E E S R S Q W L K A L Q K E I R G N P H L L V K Y H S G

TTCTTCGTGGACCGGAAGTTCTGTGTGCCAGCAGAGCTGTAAAGCAGCCCCAGGATGTACCCTCTCGGAAGCATATGCTAATCTGCAT 540  
F F V D G K F L C C Q Q S C K A A P G C T L W E A Y A N L H

ACTGCAGTCAATGAAGAGAAACACAGAGTTCCACCTTCCAGACAGAGTGTGAAGATACCTCGGGCAGTTCTGTCTCAAAATGGAT 630  
T A V N E E K H R V P T F P D R V L K I P R A V P V L K M D

GCACCATCTTCAAGTACCACTCTAGCCCAATATGACAACCAATCAAAGAAAACTATGGCTCCAGCCACCATCTTCAAGTACCACTCTA 720  
A P S S S T T L A Q Y D N E S K K N Y G S Q P P S S S T S L SH3

GGCAATATGACAGCAACTCAAAGAAATCTATGGCTCCAGCCAACTTCAACATGCAGTATATTCCAAGGAAGACTTCCCTGACTGG 810  
A Q Y D S N S K K I Y G S Q P N F N M Q Y I P R E D F P D W

TGGCAAGTAAGAAACTGAAAAGTAGCAGCAGCAGTGAAGATGTTGCAAGCAGTAACCAAAAAGAAAGAAATGTGAATCACACCACCTCA 900  
W Q V R K L K S S S S S E D V A S S N Q K E R N V N H T T S

AAGATTTTCATGGGAATTCCTCAGTCAAGTTCATCTGAAGAAGAGGAAAACCTGGATGATTGACTGGTTGCTGGTAACATCTCCAGA 990  
K I S W E F P E S S S S E E E E N L D D Y D W F A G N I S R

TCACAATCTGAACAGTTACTCAGACAAAAGCGAAAAGAAGCAGCATTATGGTTAGAAATTCGAGCCAAGTGGGAATGTACACAGTGTC 1080  
S Q S E Q L L R Q K G K E G A F M V R N S S Q V G M Y T V S SH4

TTATTTAGTAAGGCTGTGAATGATAAAAAAGGAAGTGTCAAACATTACCACGTCATACAATGCTGAGAACAAATTATACCTGGCAGAA 1170  
L F S K A V N D K K G T V K H Y H V H T N A E N K L Y L A E

FIG.2A

FIG.2B

CCGACTGGTCGAAAGACAGGAACAGACTTGAAACAGGGGAGAGCTCTGGCGAAACGAAGACGTGGAGGTTTTACCACGGATAAGAAG 90  
AAAGACACCTTCCTAGTGAGCAGCTGCCAGCTCCTGCTCAGTTTTGCCTCGGGTAGCACCTCCAGCCACAGAAAGCAAGCCGTAAG 180  
TCTCTCCAGGTAGGACTTGCTGCAACCCAGCTGCTGGACTGATCTGAAACGGGACTTTGCATACTCTCCGAAGTATGGTGAGTTGGTGCT 270  
M V S W C  
GACTTCAAAGTTGCCTGGTGAAGGAAGATAACGTGGATCGCAGAGACTAAGGGGAGACGGAGAAGCCCTGCTCTTCTCCCCACCAAG 360  
GCACAATGAGCAACATCTGTGACAGCCTCTGGGAGTACCTAGAACCTATCTCCCTGTTTGTCCACGGAGGCAGACAAGTCAACCGTGA 450  
M S N I C Q R L W E Y L E P Y L P C L S T E A D K S T V  
TTGAAATCCAGGGCGCTTTGCTCTCCCAGTCACAGAGGCATGCCACTACTTTGTGGCTTTGTTTGATTACCAGGCTCGGACTGCTG 540  
I E N P G A L C S P Q S Q R H G H Y F V A L F D Y Q A R T A  
AGGACTTGAGCTTCGAGCAGGTGACAACTTCAAGTCTGGACACTTTGCATGAGGGCTGGTGGTTTCCAGACACTTGGAGAAAAGAC 630 SH 3  
E D L S F R A G D K L Q V L D T L H E G W W F A R H L E K R  
GAGATGGCTCCAGTCAGCACTACAAGGCTATATTCCTTCTAACTACGTGGCTGAGGACAGAAGCCTACAGGCAGAGCCGTGGTCTTTG 720  
R D G S S Q Q L Q G Y I P S N Y V A E D R S L Q A E P W F F  
GAGCAATCGGAAGATCAGATGCAGAGAAACAATATTATTCAGAAAACAAGACCGGTTCTTTCTAATCAGAGAAAGTGAAGCCAAA 810  
G A I G R S D A E K Q L L Y S E N K T G S F L I R E S E S Q SH 2  
AAGGAGAATTCTCTTTTCAGTTTTAGATGGAGCAGTTGTAACACTACAGAATTAAAGACTGGATGAAGCGGGATTTTTTCTCAGGC 900  
K G E F S L S V L D G A V V K H Y R I K R L D E G G F F L T  
GAAGAAGAATCTTTTCAACTGAACGAATTTGTGAGCCACTACACCAAGACAAGTGACGGCCTGTGTGTCAAGCTGGGAAACCATGCT 990  
R R R I F S T L N E F V S H Y T K T S D G L C V K L G K P C  
TAAAGATCCAGGTCCCAGCTCCATTGATTTGTCGTATAAACCGTGGACCAATGGGAGATAGACCGCAACTCCATACAGCTTCTGAAGC 1080  
L K I Q V P A P F D L S Y K T V D Q W E I D R N S I Q L L K  
GATTGGGATCTGCTCAGTTTGGCGAAGTATGCGAAGGTCTGTGGAACAATACCACTCCAGTAGCAGTGAAACATTAAACCAGGTTCAA 1170  
R L G S G Q F G E V W E G L W N N T T P V A V K T L K P G S  
TGGATCCAATGACTTCCTGAGGAGGCACAGATAATGAAGAACCTAAGACATCCAAGCTTATCCAGCTTTATGCTGTTGCACTTTAG 1260  
M D P N D F L R E A Q I M K N L R H P K L I Q L Y A V C T L

FIG.3



		<u>MKK1</u>	<u>MKK2</u>
HUMAN			
MEG/ERYTH	MEG-01	+++	+++
	K562	++	+
	M07E	++	+
	HEL	+++	++
MYELO/MAC	KG-1	+	++
	HL-60	+	+
	TF-1	+	+
B-CELL	ALL-1	-	+
	RAJI	-	-
	DAUDI	-	-
T-CELL	MOLT-3	-	-
	JURKAT	-	-
EPITHELIAL	HELA	-	-
RODENT			
	BM	+	+++
	SPLEEN	+++	+
	THYMUS	-	-
	LIVER	-	-
	BRAIN	+	-
RAT NEURAL	P19	+	-

FIG.4

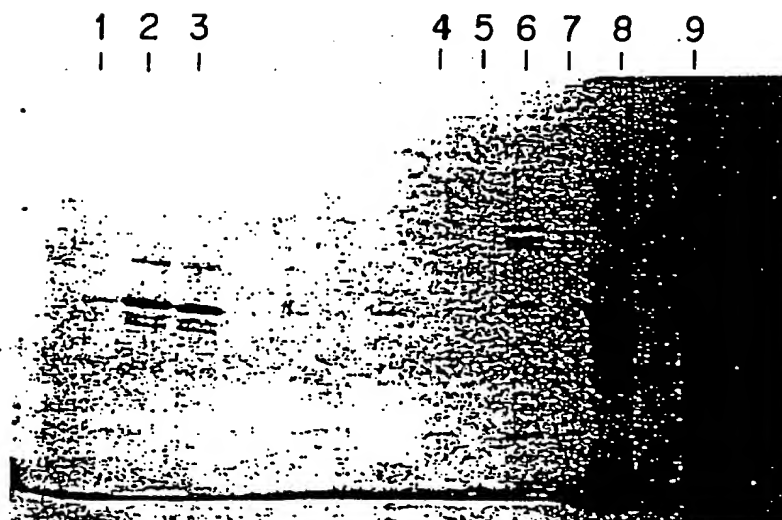


FIG. 5



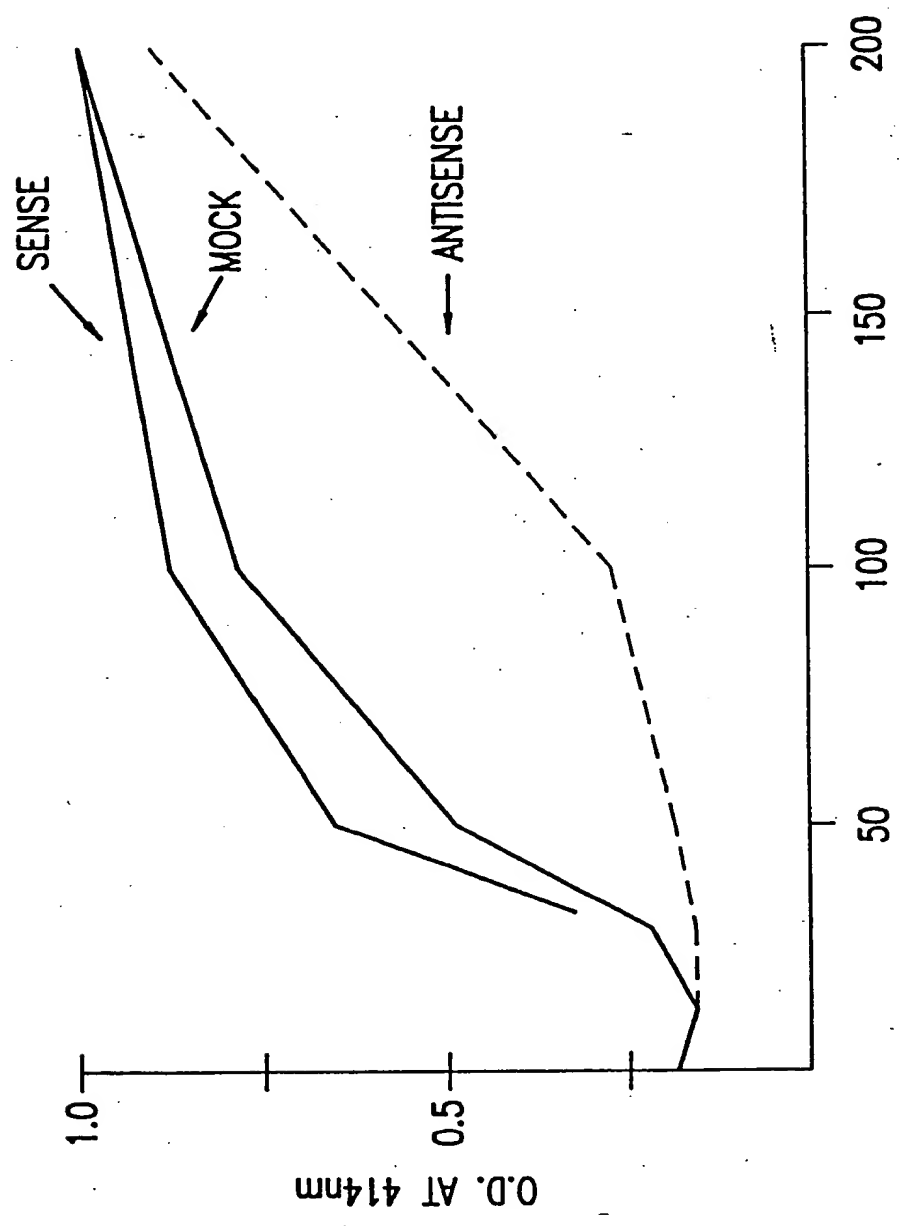
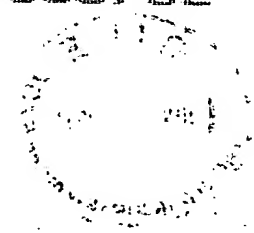


FIG.6A



MKKI PROTEIN EXPRESSION

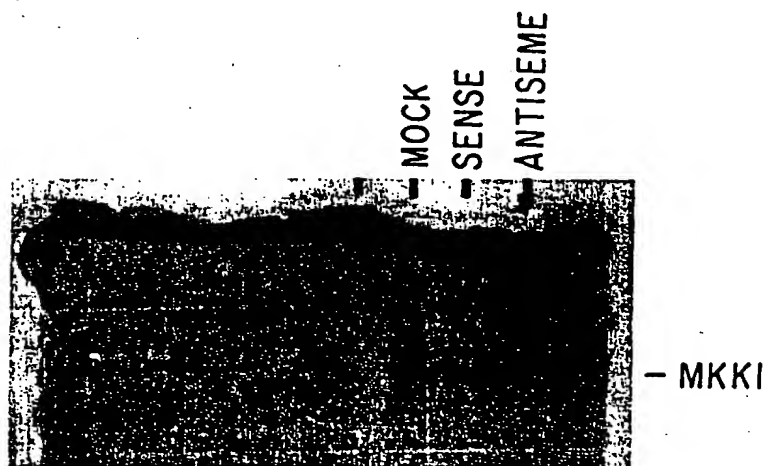


FIG. 6B

Title: NOVEL  
MEGAKARYOCYTIC PROTEIN  
TYROSINE KINASES  
Inventor(s): Axel ULLRICH et al.  
Appl. No.: 09/977,261

09/977,261 .060702

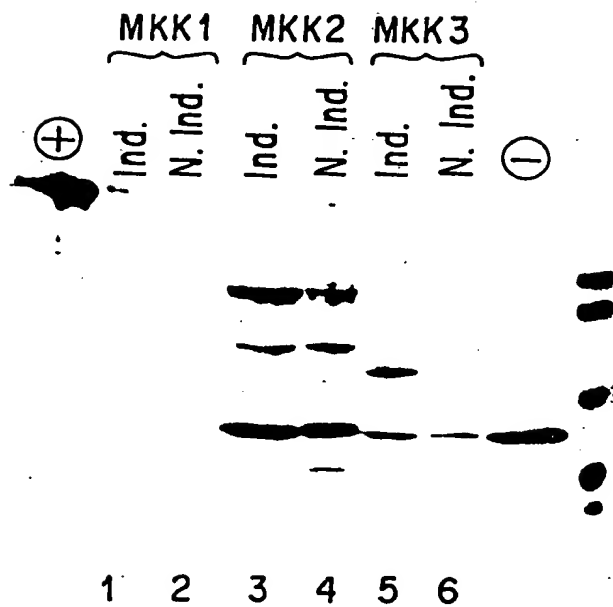
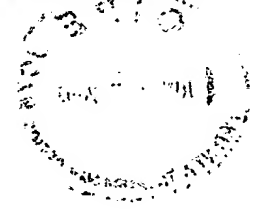


FIG. 7

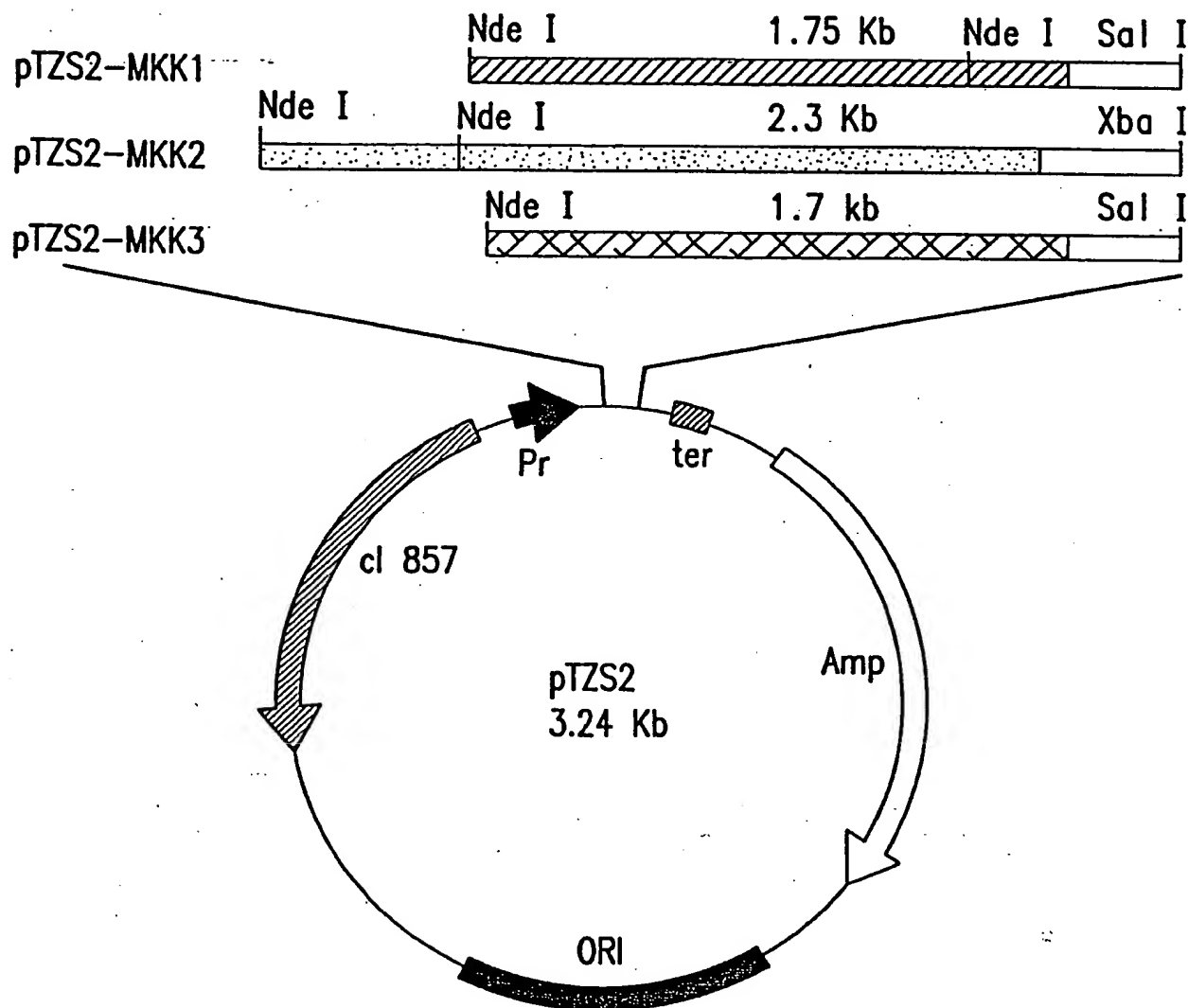


FIG.8



1	M A G R G S L V S W R A F H G C D S A E E L P R V S P R F L	MKK1 aa
1	M S A I Q A A - - - - -	hCSK (JH0559)
31	R A W H P P P V S A R M P T R R W A P G T O C I T K C E H T	MKK1 aa
8	- - - - - W P S G T E C I A K Y N F H	hCSK (JH0559)
61	R P K P G E L A F R K G D V V T I L E A C E N K S W Y R V K	MKK1 aa
22	G T A E Q D L P F C K G D V L T I V A V T K D P N W Y K A K	hCSK (JH0559)
91	H H T S G Q E G L L A A G A L R E R E A L S A D P K L S L M	MKK1 aa
52	N K V - G R E G I I P A N Y V Q K R E G V K A G T K L S L M	hCSK (JH0559)
121	P W F H G K I S G Q E A V Q Q L O P P E D G L F L V R E S A	MKK1 aa
81	P W F H G K I T R E Q A E R L L Y P P E T G L F L V R E S T	hCSK (JH0559)
151	R H P G D Y V L C V S F G R D V I H Y R V L H R D G H L T I	MKK1 aa
111	N Y P G D Y T L C V S C D G K V E H Y R I M Y H A S K L S I	hCSK (JH0559)
181	D E A V F F C N L M D M V E H Y S K D K G A I C T K L V R P	MKK1 aa
141	D E E V Y F E N L M Q L V E H Y T S D A D G L C T R L I K P	hCSK (JH0559)
211	K R K H G T K S A E E E L A R A G W L L N L Q H L T L G A Q	MKK1 aa
171	K V M E G T V A A Q D E F Y R S G W A L N M K E L K L L Q T	hCSK (JH0559)
241	I G E G E F G A V L Q G E Y L G Q K V A V K N I K C D V T A	MKK1 aa
201	I G K G E F G D V M L G D Y R G N K V A V K C I K N D A T A	hCSK (JH0559)
271	Q A F L D E T A V M T K M Q H E N L V R L L G V I L H Q - -	MKK1 aa
231	Q A F L A E A S V M T Q L R H S N L V Q L L G V I V E E K G	hCSK (JH0559)
299	G L Y I V M E H V S K G N L V N F L R T R G R A L V N T A Q	MKK1 aa
261	G L Y I V T E Y M A K G S L V D Y L R S R G R S V L G G D C	hCSK (JH0559)
329	L L Q F S L H V A E G M E Y L E S K K L V H R D L A A R N I	MKK1 aa
291	L L K F S L D V C E A M E Y L E G N N F V H R D L A A R N V	hCSK (JH0559)
359	L V S E D L V A K V S D F G L A K A E R K G L D S S R L P V	MKK1 aa
321	L V S E D N V A K V S D F G L T K E A S S T Q D T G K L P V	hCSK (JH0559)

FIG.9A



389	K W T A P E A L K H G K F T S K S D V W S F G V L L W E V F	MKK1 aa
351	K W T A P E A L R E K K F S T K S D V W S F G I L L W E I Y	hCSK (JH0559)
419	S Y G R A P Y P K M S L K E V S E A V E K G Y R M E P P E G	MKK1 aa
381	S F G R V P Y P R I P L K D V V P R V E K G Y K M D A P D G	hCSK (JH0559)
449	C P G P V H V L M S S C W E A E P A R R P P F R K L A E K L	MKK1 aa
411	C P P A V Y E V M K N C W H L D A A M R P S F L Q L R E Q L	hCSK (JH0559)
479	A R E L R S A G A P A S V S G Q D A D G S T S P R S Q E P	MKK1 aa
441	E H - - - - - I K T H E L H - - - - - L	hCSK (JH0559)

FIG.9B

1	M	D	T	K	S	I	L	E	E	L	L	L	K	R	S	Q	Q	K	K	K	M	S	P	N	N	Y	K	E	R	L	MKK2 aa	
1	M	A	A	-	V	I	L	E	S	I	F	L	K	R	S	Q	Q	K	K	K	T	S	P	L	N	F	K	K	R	L	hAtk (X58957)	
1	M	N	N	F	I	L	L	E	E	Q	L	I	K	K	S	Q	Q	K	R	R	T	S	P	S	N	F	K	V	R	F	hTKT (L10717)	
1	M	M	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	mTec (X5663)	
31	F	V	L	T	K	T	N	L	S	Y	Y	E	-	-	Y	D	K	M	K	R	G	S	R	K	G	S	I	E	I	K	MKK2 aa	
30	F	L	T	V	H	K	L	S	Y	Y	E	Y	D	F	E	R	G	R	G	S	K	K	G	S	I	D	V	E	hAtk (X58957)			
31	F	V	L	T	K	A	S	L	A	Y	F	E	D	R	-	-	H	G	K	K	R	T	L	K	G	S	I	E	L	S	hTKT (L10717)	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	mTec (X5663)	
59	K	I	R	C	V	E	K	V	N	L	E	E	Q	T	P	V	E	R	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MKK2 aa
60	K	I	T	C	V	E	T	V	V	P	E	K	N	P	P	P	E	R	Q	I	P	R	R	G	E	E	S	S	E	M	hAtk (X58957)	
59	R	I	K	C	V	E	I	V	K	S	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	hTKT (L10717)	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	mTec (X5663)	
78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MKK2 aa	
90	E	Q	I	S	I	I	E	R	F	P	Y	P	F	Q	V	V	Y	D	E	G	P	L	Y	V	F	S	P	T	E	E	hAtk (X58957)	
70	-	-	I	S	I	P	C	H	Y	K	Y	P	F	Q	V	V	H	D	N	Y	L	L	Y	V	F	A	P	D	R	E	hTKT (L10717)	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S	F	P	V	K	I	N	F	H	S	S	P	-	-	-	-	-	-	-	-	Q	mTec (X5663)
98	S	R	S	Q	W	L	K	A	L	Q	K	E	I	R	G	N	P	H	L	L	V	K	Y	H	S	G	F	F	V	D	MKK2 aa	
120	L	R	K	R	W	I	H	Q	L	K	N	V	I	R	Y	N	S	D	L	V	Q	K	Y	H	P	C	F	W	I	D	hAtk (X58957)	
98	S	R	Q	R	W	V	L	A	L	K	E	E	T	R	N	N	N	S	L	V	P	K	Y	H	P	N	F	W	M	D	hTKT (L10717)	
17	S	R	D	R	W	V	K	K	L	K	E	E	T	K	N	N	N	N	I	M	I	K	Y	H	P	K	F	W	A	D	mTec (X5663)	
128	G	K	F	L	C	C	Q	Q	S	C	K	A	A	P	G	C	T	L	W	E	A	Y	A	N	L	H	T	A	V	N	MKK2 aa	
150	G	Q	Y	L	C	C	S	Q	T	A	K	N	A	M	G	C	Q	I	L	E	N	R	N	G	S	L	K	P	G	S	hAtk (X58957)	
128	G	K	W	R	C	C	S	Q	L	E	K	L	A	T	G	C	A	Q	Y	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	hTKT (L10717)
47	G	S	Y	Q	C	C	R	Q	T	E	K	L	A	P	G	C	E	K	Y	N	L	F	E	S	S	I	-	-	-	-	mTec (X5663)	
158	E	E	K	H	R	V	P	T	F	P	D	R	V	L	K	I	P	R	A	V	P	V	L	K	M	D	A	P	S	S	MKK2 aa	
180	S	H	R	K	T	K	K	P	L	P	P	-	-	-	-	T	P	E	E	D	Q	I	L	K	K	P	L	P	P	E	hAtk (X58957)	
149	T	K	N	A	S	K	K	P	L	P	P	-	-	-	-	T	P	E	D	N	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	hTKT (L10717)	
73	-	-	-	-	-	R	K	T	L	P	P	-	-	-	-	A	P	E	-	-	-	-	I	K	K	R	R	P	P	-	mTec (X5663)	
188	S	T	T	L	A	Q	Y	D	N	E	S	K	K	N	Y	G	S	Q	P	P	S	S	S	T	S	L	A	Q	Y	D	MKK2 aa	
206	P	A	A	A	P	V	S	T	S	E	L	K	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	V	A	L	Y	D	hAtk (X58957)		
166	-	-	-	R	P	L	W	E	P	E	E	T	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	I	A	L	Y	D	hTKT (L10717)		
89	P	P	I	P	P	E	E	E	N	T	E	E	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	V	A	M	Y	D	mTEC (X5663)	

FIG.10A

Title: NOVEL  
MEGAKARYOCYTIC PROTEIN  
TYROSINE KINASES

Inventor(s): Axel ULLRICH et al.

Appl. No.: 09/977,261

09/977,261 . 060702

218 S N S K K I Y G S Q P N F N M Q Y I P R E D F P - D W W Q V  
225 Y M P M N A N D L Q L R K G D E Y F I L E E S N L P W W R A  
182 Y Q T N D P Q E L A L R R N E E Y C L L D S S E I H W W R V  
108 F Q A T E A H D L R L E R G Q E Y I L E K N D L H W W R A

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

247 R K L K S S S S S E D V A S S N Q K E R N V N H T T S K I S  
255 R D - - K N G Q E G Y I P S N Y V T E - A - - - - -  
212 Q D - - R N G H E G Y V P S S Y L V E K S - - - - -  
138 R D - - K -

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

277 W E F P E S S S S E E E E N L D D Y D W F A G N I S R S Q S  
273 - - - - - E D S I E M Y E W Y S K H M T R S Q A  
231 - - - - - P N N L E T Y E W Y N K S I S R D K A  
141 - - - - - Y G W Y C R N T N R S K A

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

307 E Q L L R Q K G K E G A F M V R N S S Q V G M Y T V S L F S  
292 E Q L L K Q E G K E G G F I V R D S S K A G K Y T V S V F A  
250 E K L L L D T G K E G A F M V R D S R T A G T Y T V S V F T  
154 E Q L L R T E D K E G G F M V R D S S Q P G L Y T V S L Y T

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

337 K - A V N D K K G T V K H Y H V H - - T N A E N K L Y L A E  
322 K S T - G D P Q G V I R H Y V V - - C S T P Q S Q Y Y L A E  
280 K A V V S E N N P C I K H Y H I K E T N D N P K R Y Y V A E  
184 K F G - G E G S S G F R H Y H I K E T A T S P K K Y Y L A E

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

364 N Y C F D S I P K L I H Y H Q H N S A G M I T R L R H P V S  
349 K H L F S T I P E L I N Y H Q H N S A G L I S R L K Y P V S  
310 K Y V F D S I P L L I N Y H Q H N G G G L V T R L R Y P V C  
213 K H A F G S I P E I I E Y H K H N A A G L V T R L R Y P V S

MKK3 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

394 T K A N K V P D S V S L G N G I W E L K R E E I T L L K E L  
379 Q Q N K N A P S T A G L G Y G S W E I D P K D L T F L K E L  
340 F G R Q K A P V T A G L R Y G K W V I D P S E L T F V Q E I  
243 T K G K N A P T T A G F S Y D K W E I N P S E L T F M R E L

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

424 G S G Q F G V V Q L G K W K G Q Y D V A V K M I K E G S M S  
409 G T G Q F G V V K Y G K W R G Q Y D V A I K M I K E G S M S  
370 G S G Q F G L V H L G Y W L N K D K V A I K T I R E G A M S  
273 G S G L F G V V R L G K W R A Q Y K V A I K A I R E G A M C

MKK2 aa  
hAtk (X58957)  
hTKT (L10717)  
mTec (X5663)

FIG.10B



454	E D E F F Q E A Q T M M K L S H P K L V K F Y G V C S K E Y	MKK2 aa
439	E D E F I E E A K V M M N L S H E K L V Q L Y G V C T K Q R	hAkk (X58957)
400	E E D F I E E A E V M M K L S H P K L V Q L Y G V C L E Q A	hTKT (L10717)
303	E E D F I E E A K V M M K L T H P K L V Q L Y G V C T Q Q K	mTec (X5663)
484	P I Y I V T E Y I S N G C L L N Y L R S H G K G L E P S Q L	MKK2 aa
469	P I F I I T E Y M A N G C L L N Y L R E M R H R F Q T Q Q L	hAkk (X58957)
430	P I C L V F E F M E H G C L S D Y L R T Q R G L F A A E T L	hTKT (L10717)
333	P I Y I V T E F M E R G C L L N F L R Q R Q G H F S R D M L	mTec (X5663)
514	L E M C Y D V C E G M A F L E S H Q F I H R D L A A R N C L	MKK2 aa
499	L E M C K D V C E A M E Y L E S K Q F L H R D L A A R N C L	hAkk (X58957)
460	L G M C L D V C E G M A Y L E E A C V I H R D L A A R N C L	hTKT (L10717)
363	L S M C Q D V C E G M E Y L E R N S F I H R D L A A R N C L	mTec (X5663)
544	V D R D L C V K V S D F G M T R Y V L D D Q Y V S S V G T K	MKK2 aa
529	V N D Q G V V K V S D F G L S R Y V L D D E Y T S S V G S K	hAkk (X58957)
490	V G E N Q V I K V S D F G M T R F V L D D Q Y T S S T G T K	hTKT (L10717)
393	V N E A G V V K V S D F G M A R Y V L D D Q Y T S S S G A K	mTec (X5663)
574	F P V K W S A P E V F H Y F K Y S S K S D V W A F G I L M W	MKK2 aa
559	F P V R W S P P E V L M Y S K F S S K S D I W A F G V L M W	hAkk (X58957)
520	F P V K W A S P E V F S F S R Y S S K S D V W S F G V L M W	hTKT (L10717)
423	F P V K W C P P E V F N Y S R F S S K S D V W S F G V L M W	mTec (X5663)
604	E V F S L G K Q P Y D L Y D N S Q V V L K V S Q G H R L Y R	MKK2 aa
589	E I Y S L G K M P Y E R F T N S E T A E H I A Q G L R L Y R	hAkk (X58957)
550	E V F S E G K I P Y E N R S N S E V V E D I S T G F R L Y K	hTKT (L10717)
453	E I F T E G R M P F E K N T N Y E V V T M V T R G H R L H R	mTec (X5663)
634	P H L A S D T I Y Q I M Y S C W H E L P E K R P T F Q Q L L	MKK2 aa
619	P H L A S E K V Y T I M Y S C W H E K A D E R P T F K I L L	hAkk (X58957)
580	P R L A S T H V Y Q I M N H C W K E R P E D R P A F S R L L	hTKT (L10717)
483	P K L A T K Y L Y E V M L R C W Q E R P E G R P S F E D L L	mTec (X5663)
664	S S I E P L R E K D K H	MKK2 aa
649	S N I L D V M D E E S	hAkk (X58957)
610	R Q L A E I A E S - - - - G L	hTKT (L10717)
513	R T I D E L V E C E E T F G R	mTec (X5663)

FIG.10C

MMK3 MPI aa  
hFyn  
cYrk  
hSrc  
hYes  
hFgr  
hLyn  
hHck  
hLck  
mBlk

MKK3 MPI oo  
hFyn  
cYrk  
hSrc  
hYes  
hFgr  
hLyn  
hHck  
hLck  
mB1k

MKK3 MPI aa  
hFyn  
cYrk  
hSrc  
hYes  
hFgr  
hLyn  
hHck  
hLck  
mBlk

MKK3 MPI aa  
hFyn  
cYrk  
hSrc  
hYes  
hFgr  
hLyn  
hHck  
hLck  
mB1k

69	L	Q	V	L	D	T	L	H	E	G	W	W	F	A	R	H	L	E	K	R	R	D	G	S	S	Q	Q	L	Q	G	MKK3 MPI	aa
109	F	Q	I	L	N	S	S	E	G	D	W	W	E	A	R	S	L	T	T	G	E	T	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hFyn
108	F	H	I	I	N	N	T	E	G	D	W	W	E	A	R	S	L	S	S	G	A	T	G	-	-	-	-	-	-	-	-	cYrk
111	L	Q	I	V	N	N	T	E	G	D	W	W	L	A	H	S	L	S	T	G	Q	T	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hSrc
118	F	Q	I	I	N	N	T	E	G	D	W	W	E	A	R	S	I	A	T	G	K	N	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hYes
104	F	H	I	L	N	N	T	E	G	D	W	W	E	A	R	S	L	S	S	G	K	T	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hFgr
90	M	K	V	L	E	E	H	-	G	E	W	W	K	A	K	S	L	L	T	K	K	E	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hLyn
84	M	V	V	L	E	E	S	-	G	E	W	W	K	A	R	S	L	A	T	R	K	E	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hHck
88	L	R	I	L	E	Q	S	-	G	E	W	W	K	A	Q	S	L	T	T	G	Q	E	G	-	-	-	-	-	-	-	-	hLck
79	L	Q	V	L	R	S	T	-	G	D	W	W	L	A	R	S	L	V	T	G	R	E	G	-	-	-	-	-	-	-	-	mBlk
99	Y	I	P	S	N	Y	V	A	E	D	R	S	L	Q	A	E	P	W	F	F	G	A	I	G	R	S	D	A	E	K	MKK3 MPI	aa
132	Y	I	P	S	N	Y	V	A	P	V	D	S	I	Q	A	E	E	W	Y	F	G	K	L	G	R	K	D	A	E	R	hFyn	
131	Y	I	P	S	N	Y	V	A	P	V	D	S	I	Q	A	E	E	W	Y	F	G	K	I	G	R	K	D	A	E	R	cYrk	
134	Y	I	P	S	N	Y	V	A	P	S	D	S	I	Q	A	E	E	W	Y	F	G	K	I	T	R	R	E	S	E	R	hSrc	
141	Y	I	P	S	N	Y	V	A	P	A	D	S	I	Q	A	E	E	W	Y	F	G	K	M	G	R	K	D	A	E	R	hYes	
127	C	I	P	S	N	Y	V	A	P	V	D	S	I	Q	A	E	E	W	Y	F	G	K	I	G	R	K	D	A	E	R	hFgr	
112	F	I	P	S	N	Y	V	A	K	L	N	T	L	E	T	E	E	W	F	F	K	D	I	T	R	K	D	A	E	R	hLyn	
106	Y	I	P	S	N	Y	V	A	R	V	D	S	L	E	T	E	E	W	F	F	K	G	I	S	R	K	D	A	E	R	hHck	
110	F	I	P	F	N	F	V	A	K	A	N	S	L	E	P	E	P	W	F	F	K	N	L	S	R	K	D	A	E	R	hLck	
101	Y	V	P	S	N	F	V	A	P	V	E	T	L	E	V	E	K	W	F	F	R	T	I	S	R	K	D	A	E	R	mBlk	
129	Q	L	L	Y	S	E	N	K	T	G	S	F	L	I	R	E	S	E	S	Q	K	G	E	F	S	L	S	V	L	D	MKK3 MPI	aa
162	Q	L	L	S	F	G	N	P	R	G	T	F	L	I	R	E	S	E	T	T	K	G	A	Y	S	L	S	I	R	D	hFyn	
161	Q	L	L	C	H	G	N	C	R	G	T	F	L	I	R	E	S	E	T	T	K	G	A	Y	S	L	S	I	R	D	cYrk	
164	L	L	L	N	A	E	N	P	R	G	T	F	L	V	R	E	S	E	T	T	K	G	A	Y	C	L	S	V	S	D	hSrc	
171	L	L	L	N	P	G	N	Q	R	G	I	F	L	V	R	E	S	E	T	T	K	G	A	Y	S	L	S	I	R	D	hYes	
157	Q	L	L	S	P	G	N	P	Q	G	A	F	L	I	R	E	S	E	T	T	K	G	A	Y	S	L	S	I	R	D	hLyn	
142	Q	L	L	A	P	G	N	S	A	G	A	F	L	I	R	E	S	E	T	L	K	G	S	F	S	L	S	V	R	D	hHck	
136	Q	L	L	A	P	G	N	M	L	G	S	F	M	I	R	D	S	E	T	T	K	G	S	Y	S	L	S	V	R	D	hHck	
140	Q	L	L	A	P	G	N	T	H	G	S	F	L	I	R	E	S	E	S	T	A	G	S	F	S	L	S	V	R	D	hLck	
131	Q	L	L	A	P	M	N	K	A	G	S	F	L	I	R	E	S	E	S	N	K	G	A	F	S	L	S	V	K	D	mBlk	
159	-	-	-	-	-	G	A	V	V	K	H	Y	R	I	K	R	L	D	E	G	G	F	F	L	T	R	R	R	I	F	MKK3 MPI	aa
192	W	D	D	M	K	G	D	H	V	K	H	Y	K	I	R	K	L	D	N	G	G	Y	Y	I	T	T	R	A	Q	F	hFyn	
191	W	D	E	A	K	G	D	H	V	K	H	Y	K	I	R	K	L	D	S	G	G	Y	Y	I	T	T	R	A	Q	F	cYrk	
194	F	D	N	A	K	G	L	N	V	K	H	Y	K	I	R	K	L	D	S	G	G	F	Y	I	T	S	R	T	Q	F	hSrc	
201	W	D	E	I	R	G	D	N	V	K	H	Y	K	I	R	K	L	D	N	G	G	Y	Y	I	T	T	R	A	Q	F	hYes	
187	W	D	Q	T	R	G	D	H	V	K	H	Y	K	I	R	K	L	D	M	G	G	Y	Y	I	T	T	R	V	Q	F	hFgr	
172	F	D	P	V	H	G	D	V	I	K	H	Y	K	I	R	S	L	D	N	G	G	Y	Y	I	S	P	R	I	T	F	hLyn	
166	Y	D	P	R	Q	G	D	T	V	K	H	Y	K	I	R	T	L	D	N	G	G	F	Y	I	S	P	R	S	T	F	hHck	
170	F	D	Q	N	Q	G	E	V	V	K	H	Y	K	I	R	N	L	D	N	G	G	F	Y	I	S	P	R	I	T	F	hLck	
161	I	T	T	-	Q	G	E	V	V	K	H	Y	K	I	R	S	L	D	N	G	G	Y	Y	I	S	P	R	I	T	F	mBlk	

FIG.11B

Appl. No.: 09/977,261

FIG. 11C

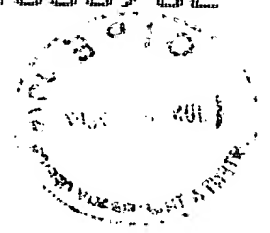
304	I	I	T	E	L	M	R	H	G	S	L	Q	E	Y	L	Q	N	D	T	G	S	K	I	H	L	T	Q	Q	V	D	MKK3 MPI	aa
340	I	V	T	E	Y	M	N	K	G	S	L	L	D	F	L	K	D	G	E	G	R	A	L	K	L	P	N	L	V	D	hFyn	
339	I	V	T	E	F	M	S	Q	G	S	L	L	D	F	L	K	D	G	D	G	R	Y	L	K	L	P	Q	L	V	D	cYrk	
339	I	V	T	E	Y	M	S	K	G	S	L	L	D	F	L	K	G	E	T	G	K	Y	L	R	L	P	Q	L	V	D	hSrc	
346	I	V	T	E	F	M	S	K	G	S	L	L	D	F	L	K	E	G	D	G	K	Y	L	K	L	P	Q	L	V	D	hYes	
332	I	V	T	E	F	M	C	H	G	S	L	L	D	F	L	K	N	P	E	G	Q	D	L	R	L	P	Q	L	V	D	hFgr	
317	I	I	T	E	Y	M	A	K	G	S	L	L	D	F	L	K	S	D	E	G	G	K	V	L	L	P	K	L	I	D	hLyn	
310	I	I	T	E	F	M	A	K	G	S	L	L	D	F	L	K	S	D	E	G	S	K	Q	P	L	P	K	L	I	D	hHck	
314	I	I	T	E	Y	M	E	N	G	S	L	V	D	F	L	K	T	P	S	G	I	K	L	T	I	N	K	L	I	D	hLck	
304	I	V	T	E	Y	M	A	R	G	C	L	L	D	F	L	K	T	D	E	G	S	R	L	S	L	P	R	L	I	D	mBlk	
334	M	A	A	Q	V	A	S	G	M	A	Y	L	E	S	R	N	Y	I	H	R	D	L	A	A	R	N	V	L	V	G	MKK3 MPI	aa
370	M	A	A	Q	V	A	A	G	M	A	Y	I	E	R	M	N	U	I	H	R	D	L	R	S	A	N	I	L	V	G	hFyn	
369	M	A	A	Q	I	A	A	G	M	A	Y	I	E	R	M	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	G	cYrk	
369	M	A	A	Q	I	A	S	G	M	A	Y	V	E	R	M	N	Y	V	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	G	hSrc	
376	M	A	A	Q	I	A	D	G	M	A	Y	I	E	R	M	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	G	hYes	
362	M	A	A	Q	V	A	E	G	M	A	Y	M	E	R	M	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	G	hFgr	
347	F	S	A	Q	I	A	E	G	M	A	Y	I	E	R	K	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	V	L	V	S	hLyn	
340	F	S	A	Q	I	A	E	G	M	A	F	I	E	Q	R	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	S	hHck	
344	M	A	A	Q	I	A	E	G	M	A	F	I	E	E	R	N	Y	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	S	hLck	
334	M	S	A	Q	V	A	E	G	M	A	Y	I	E	R	M	N	S	I	H	R	D	L	R	A	A	N	I	L	V	S	mBlk	
364	E	H	N	I	Y	K	V	A	D	F	G	L	A	R	V	F	K	V	D	N	E	D	I	Y	E	S	R	H	E	I	MKK3 MPI	aa
400	N	G	L	I	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	Q	G	A	hFyn	
399	D	N	L	V	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	Q	G	A	cYrk	
399	E	N	L	V	C	K	V	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	Q	G	A	hSrc	
406	E	N	L	V	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	Q	G	A	hYes	
392	E	R	L	A	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	K	D	E	Y	N	P	C	Q	G	S	hFgr		
377	E	S	L	M	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	V	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	E	G	A	hLyn	
370	A	S	L	V	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	V	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	E	G	A	hHck	
374	D	T	L	S	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	L	I	-	-	-	E	D	N	E	Y	T	A	R	E	G	A	hLck	
364	E	T	L	C	C	K	I	A	D	F	G	L	A	R	I	I	-	-	-	D	S	E	Y	T	A	Q	E	G	A	mBlk		
394	K	L	P	V	K	W	T	A	P	E	A	I	R	S	N	K	F	S	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	MKK3 MPI	aa
427	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	A	L	Y	G	R	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hFyn	
426	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	A	L	F	G	K	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	cYrk	
426	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	A	L	Y	G	R	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hSrc	
433	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	A	L	Y	G	R	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	Q	hYes	
419	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	A	L	F	G	R	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hFgr	
404	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	I	N	F	G	C	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hLyn	
397	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	I	N	F	G	S	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hHck	
401	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	I	N	Y	G	T	F	T	I	K	S	D	V	W	S	F	G	I	L	L	hLck	
390	K	F	P	I	K	W	T	A	P	E	A	I	H	F	G	V	F	T	I	K	A	D	V	W	S	F	G	V	L	L	mBlk	

FIG.11D

TYROSINE KINASES

Inventor(s): Axel ULLRICH et al.

Appl. No.: 09/977,261



424	Y E I I T Y G K M P Y S G M T G A Q V I Q M L A Q N Y R L P	MKK3 MPI	aa
457	T E L V T K G R V P Y P G M N N R E V L E Q V E R G Y R M P	hFyn	
456	T E L V T K G R V P Y P G M N N R E V L E Q V E R G Y R M Q	cYrk	
456	T E L T T K G R V P Y P G M V N R E V L D Q V E R G Y R M P	hSrc	
463	T E L V T K G R V P Y P G M V N R E V L E Q V E R G Y R M P	hYes	
449	T E L I T K G R I P Y P G M N K R E V L E Q V E Q G Y H M P	hFgr	
434	Y E I V T Y G K I P Y P G R T N A D V M T A L S Q G Y R M P	hLyn	
427	M E I V T Y G R I P Y P G M S N P E V I R A L E R G Y R M P	hHck	
431	T E I V T H G R I P Y P G M T N P E V I Q N L E R G Y R M V	hLck	
420	M V I V T Y G R V P Y P G M S N P E V I R S L E H G Y R M P	mBik	
454	Q P S N C P Q Q F Y N - I M L E C W N A E P K E R P T F E I	MKK3 MPI	aa
487	C P Q D C P I S L H - E L M I H C W K K D P E E R P T F E Y	hFyn	
486	C P G G C P P S L H - D V M V Q C W K R E P E E R P T F E Y	cYrk	
486	C P P E C P E S L H - D L M C Q C W R K E P E E R P T F E Y	hSrc	
493	C P Q G C P E S L H - E L M N L C W K K D P D E R P T F E Y	hYes	
479	C P P G C P A S L Y - E A M E Q T W R L D P E E R P T F E Y	hFgr	
464	R V E N C P D E L Y - D I M K M C W K E K A E E R P T F D Y	hLyn	
457	R P E N C P E E L Y - N I M M R C W K N R P E E R P T F E Y	hHck	
461	R P D N C P E E L Y - Q L M R L C W K E R P E D R P T F D Y	hLck	
450	C P E T C P P E L Y N D I I T E C W R G R P E E R P T F E F	mBik	
483	L R W K L E D Y F E - T D S S Y S D A N N F I R	MKK3 MPI	aa
516	L Q S F L E D Y F T A T E P Q Y Q P G E N - - - L	hFyn	
515	L Q S F L E D Y F T A T E P Q Y Q P G D N - - - Q	cYrk	
515	L Q A F L E D Y F T S T E P Q Y Q P G E N - - - L	hSrc	
522	I Q S F L E D Y F T A T E P Q Y Q P G E N - - - L	hYes	
508	L Q S F L E D Y F T S A E P Q Y Q P G D Q - - - T	hFgr	
493	L Q S V L D D F Y T A T E G Q Y Q Q - - Q - - - P	hLyn	
486	I Q S V L D D F Y T A T E S Q Y Q Q - - Q - - - P	hHck	
490	L R S V L E D F F T A T E G Q Y Q P - - Q - - - P	hLck	
480	L Q S V L E D F Y T A T E G Q Y E L - - Q - - - P	mBik	

FIG.11E

Title: NOVEL  
MEGAKARYOCYTIC PROTEIN  
TYROSINE KINASES

Inventor(s): Axel ULLRICH et al.  
Appl. No.: 09/977,261

09977261 .060702

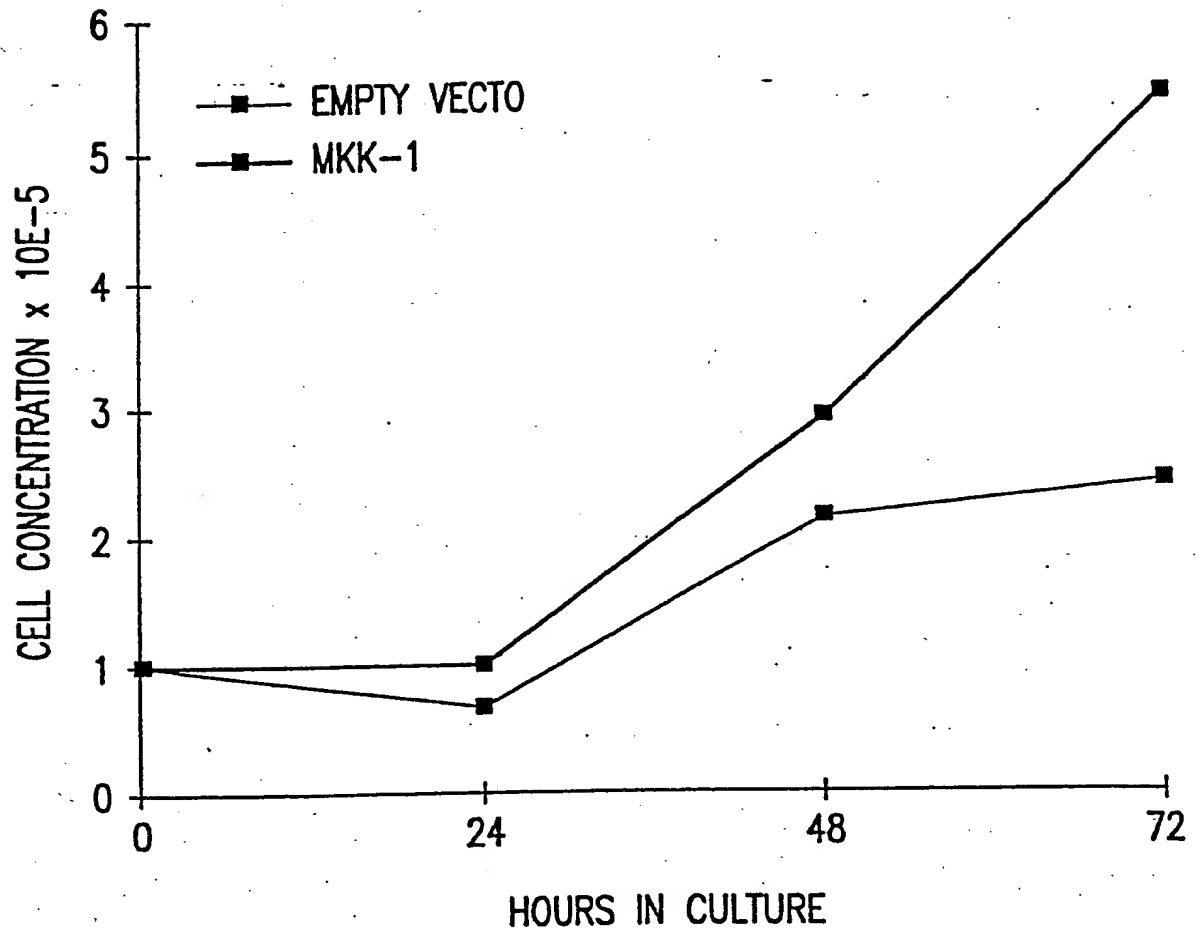


FIG.12

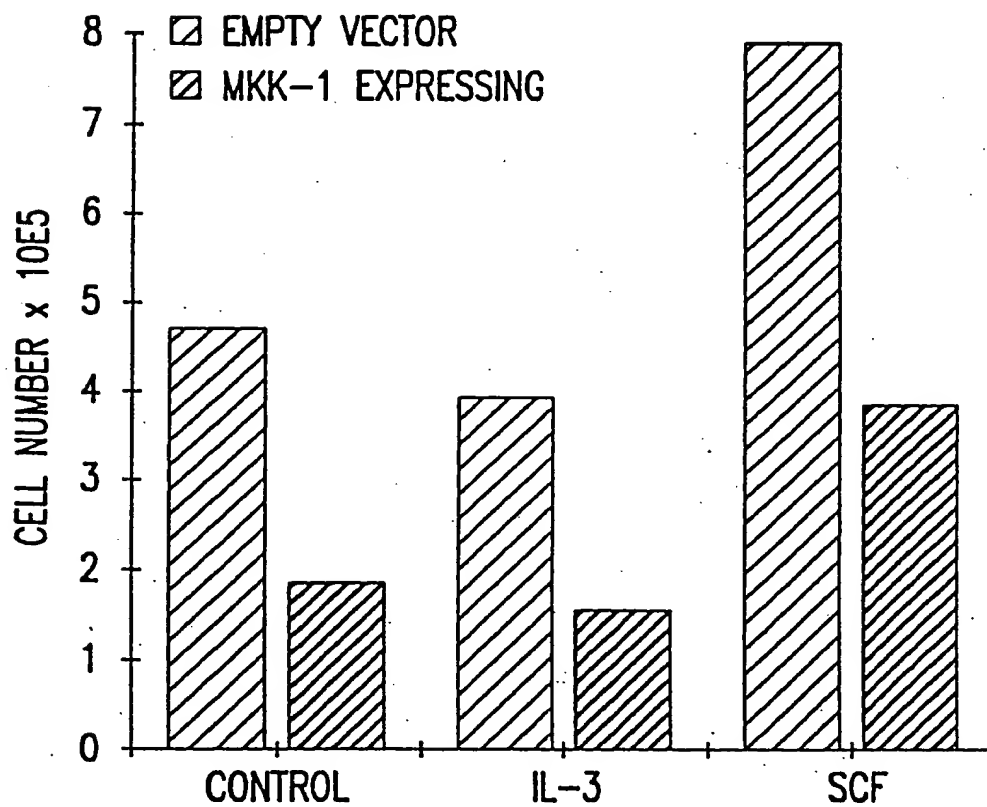
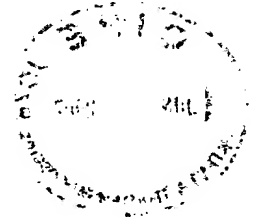


FIG.13





500 + TPA

500 CONTROL

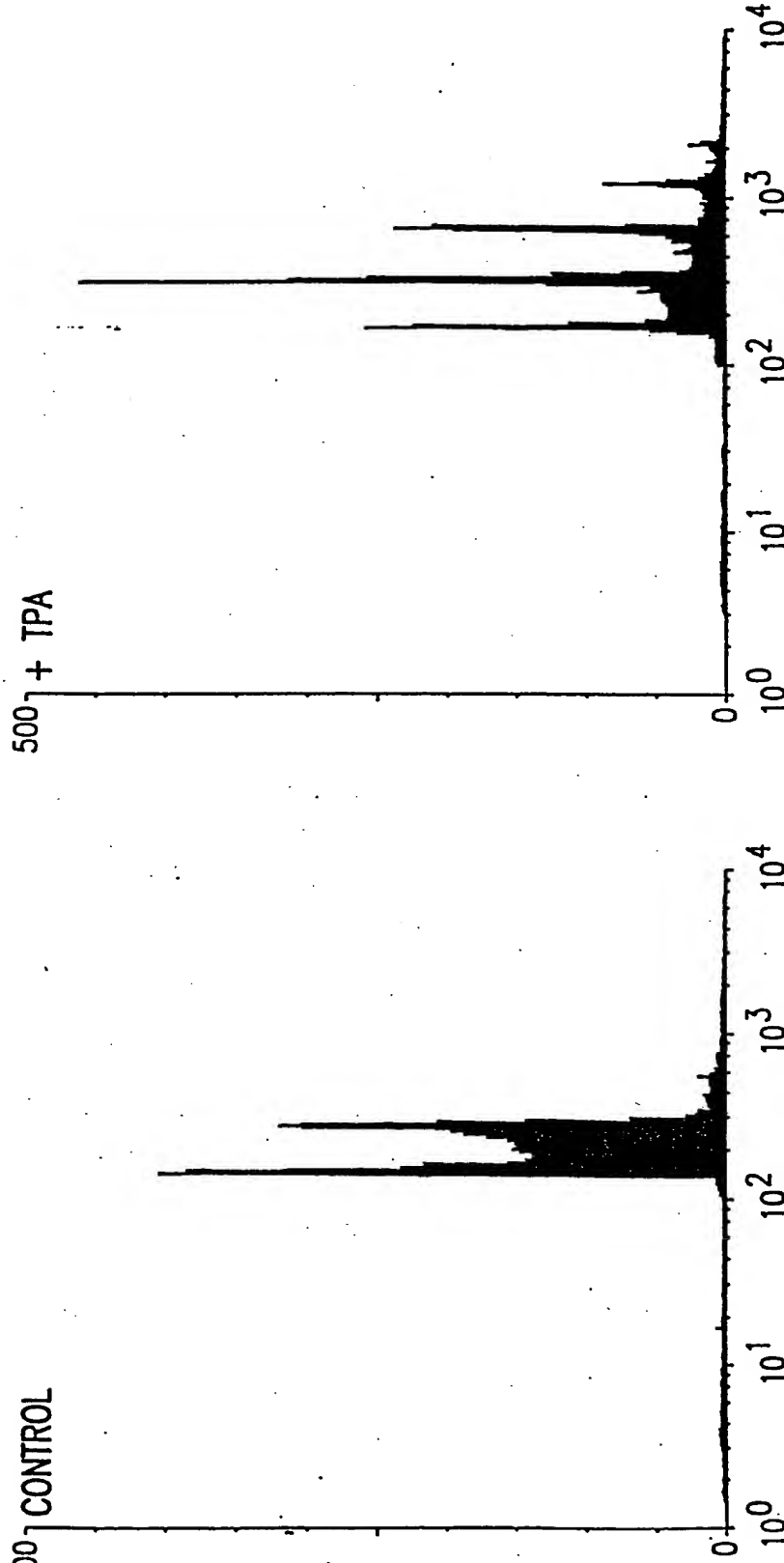


FIG.14B

FIG.14A

